

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004 年 10 月 14 日 (14.10.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/087674 A1

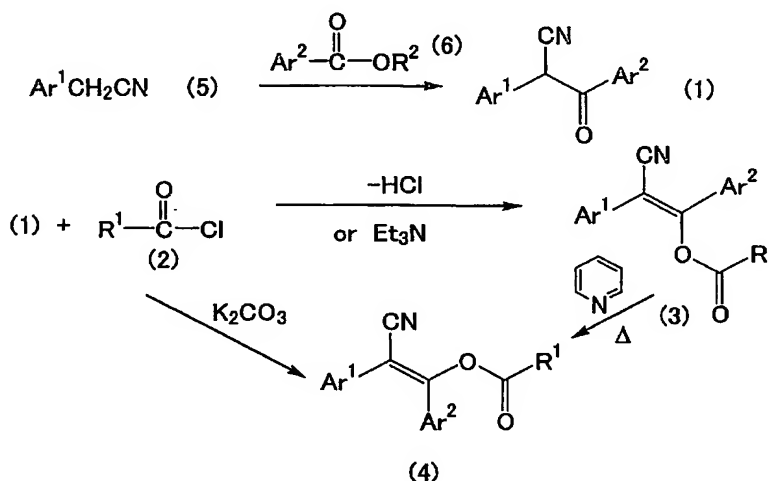
- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 231/12, 403/06
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/004345
- (22) 国際出願日: 2004 年 3 月 26 日 (26.03.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2003-092029 2003 年 3 月 28 日 (28.03.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日産化学工業株式会社 (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒1010054 東京都千代田区神田錦町 3 丁目 7 番地 1 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 福田 憲造 (FUKUDA, Kenzo) [JP/JP]; 〒7560817 山口県小野田市大字小野田 6 9 0 3 番 1 日産化学工業株式会社小野田工場内 Yamaguchi (JP). 近藤 康夫 (KONDO, Yasuo) [JP/JP]; 〒7560817 山口県小野田市大字小野田

- 6 9 0 3 番 1 日産化学工業株式会社小野田工場内 Yamaguchi (JP). 田中 規生 (TANAKA, Norio) [JP/JP]; 〒2748507 千葉県船橋市坪井町 7 2 2 番地 1 日産化学工業株式会社物質科学研究所内 Chiba (JP). 鈴木 秀章 (SUZUKI, Hideaki) [JP/JP]; 〒2748507 千葉県船橋市坪井町 7 2 2 番地 1 日産化学工業株式会社物質科学研究所内 Chiba (JP). 大成 正壽 (OHNARI, Masatoshi) [JP/JP]; 〒2748507 千葉県船橋市坪井町 7 2 2 番地 1 日産化学工業株式会社物質科学研究所内 Chiba (JP). 西尾 晃一 (NISHIO, Koichi) [JP/JP]; 〒2748507 千葉県船橋市坪井町 7 2 2 番地 1 日産化学工業株式会社物質科学研究所内 Chiba (JP).
- (74) 代理人: 葛 経夫, 外 (HANABUSA, Tsuneo et al.); 〒1010062 東京都千代田区神田駿河台 3 丁目 2 番地 新御茶ノ水アーバントリニティ 葛特許事務所内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,

[続葉有]

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING ACRYLONITRILE COMPOUND

(54) 発明の名称: アクリロニトリル化合物の製造方法



(57) Abstract: A process for stereoselectively producing the (E) isomer or (Z) isomer of a 3-acyloxyacrylonitrile compound respectively represented by the formula (3) or the formula (4), which comprises reacting a 3-oxopropionitrile compound represented by the formula (1) with an acid chloride represented by the formula (2), characterized in that the reaction is conducted with elimination of hydrogen chloride or using an organic base or using an inorganic base to thereby regulate the stereostructure of the reaction product; a process for producing the compound represented by the formula (1), characterized by reacting an acetonitrile compound represented by the formula (5) with an aromatic ester compound represented by the formula (6) in a hydrocarbon solvent with the aid of an alkali metal alkoxide while removing the by-product alcohol by azeotropic distillation in a separating tank; and a method of isomerizing the (E) isomer of the 3-acyloxyacrylonitrile compound into the (Z) isomer with an organic base.

[続葉有]

WO 2004/087674 A1



ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

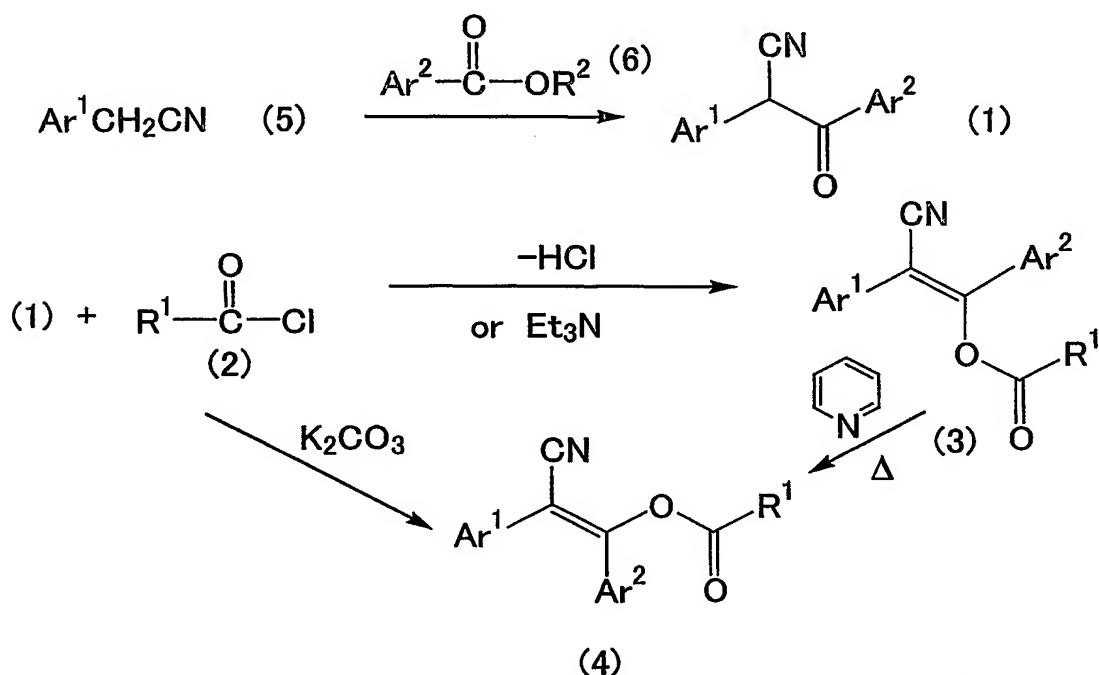
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY,

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:



式 (1) で表される 3-オキソプロピオニトリル化合物と式 (2) で表される酸塩化物とを反応させる際に、脱塩化水素を行いながら反応させるか、有機塩基を用いるか、無機塩基を用いるかで生成物の立体を制御することを特徴とする、式 (3) で表される 3-アシロキシアクリロニトリル化合物化合物の E 体または式 (4) で表される Z 体の立体選択的な製造方法、式 (5) で表されるアセトニトリル化合物と式 (6) で表される芳香族エステル化合物とを、アルカリ金属アルコキシドを使用して炭化水素溶媒中、副生するアルコールを共沸留去して分液槽で分離しながら反応させることを特徴とする式 (1) で表される化合物の製造方法、有機塩基による 3-アシロキシアクリロニトリル化合物の E 体から Z 体への異性化方法。

## 明細書

### アクリロニトリル化合物の製造方法

#### 技術分野

本発明は、国際特許出願公開WO 97/40009号パンフレット記載の農園芸用の有害生物防除剤としての3-アシロキシアクリロニトリル化合物の工業的な製造方法とその中間体で医薬等 of 生理活性物質をはじめとする種々のファインケミカル中間体として有用な3-オキシプロピオニトリル化合物の工業的な製造方法に関する。

#### 背景技術

3-アシロキシアクリロニトリル化合物の製造方法として、以下の方法が知られている。

3-オキシプロピオニトリル化合物を酸塩化物と反応させて3-アシロキシアクリロニトリル化合物を得ている例があるが、生成物はE、Zの立体異性体の混合物であり、一方の異性体のみが高収率で得られた記載がない（例えば、特許文献1，特許文献2および特許文献3参照）。

3-オキシプロピオニトリル化合物を酸塩化物と反応して一方の異性体を製造できるとの記載もあるが、実施例としてはクロロ蟻酸誘導体のみであり、カルボン酸塩化物を使用した実施例がない（例えば、特許文献4参照）。

アセトニトリル化合物と芳香族エステル化合物とを反応させる3-オキシプロピオニトリル化合物の製造方法は、アセトニトリル化合物と芳香族酸塩化物とを反応させることによる3-オキシプロピオニトリル化合物の製造方法より工業的に有利である。

すなわち、芳香族エステル化合物を加水分解し、次いで芳香族酸塩化物に変換するという2つの段階が不要になるという有利さと、芳香族酸塩化物を用いる反応よりも、用いる塩基の量が一当量削減できるという有利さがある。

現在、アセトニトリル化合物と芳香族エステル化合物とを反応させる3-オキソプロピオニトリル化合物の製造方法としては、以下の方法が知られている。

非特許文献1および非特許文献2にはTHF溶媒中水素化ナトリウムやリチウム・ジイソプロピルアミドを使用して製造する方法が記載されているが、使用塩基が高価である上に工業的な製造では取り扱い上の危険性がある。

非特許文献3、非特許文献4および特許文献5にはエタノール溶媒中でナトリウムエトキシドを使用して製造する方法が記載されているが、副生成物が多いため収率は低い。

特許文献4にはトルエン溶媒中で固体ナトリウムエトキシドを使用した例が記載されているが収率は低い。また、非特許文献5、特許文献6および特許文献7にはトルエン溶媒中でナトリウムメトキシドのメタノール溶液あるいは固体ナトリウムメトキシドを使用して、副生するメタノールを反応後あるいは反応中一時的または継続的に留去して除いているが、収率は38～76%と高くない。この方法では副生するメタノールを除くことで収率が向上するが、溶媒も一緒に留出するために工業的には溶媒を追加しながら留去するなど操作が煩雑になると共に大量の溶媒を必要とするという欠点がある。

その他に特許文献8記載のマグネシウムアルコキシドを使用する方法があるが、マグネシウムアルコキシドは高価であり、汎用な試剤ではなく、工業的には使用されていない。

また、E-3-アシロキシアクリロニトリル化合物またはそれとZ

－3－アシロキシアクリロニトリル化合物との混合物を異性化してZ－3－アシロキシアクリロニトリル化合物を得る方法としては、光による異性化を用いた方法が記載されている（例えば、特許文献4参照）。しかし、E体とZ体との溶解度の差を利用した有機塩基による異性化で純粋なZ－3－アシロキシアクリロニトリル化合物を得る方法は知られていない。

特許文献1：国際特許出願公開WO97/40009号パンフレット

特許文献2：国際特許出願公開WO98/35935号パンフレット

特許文献3：国際特許出願公開WO99/44993号パンフレット

特許文献4：国際特許出願公開WO01/09086号パンフレット

特許文献5：特開昭59-110691号公報

特許文献6：国際特許出願公開WO01/29003号パンフレット

特許文献7：国際特許出願公開WO01/07410号パンフレット

特許文献8：国際特許出願公開WO01/68589号パンフレット

非特許文献1：ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー（J. Org. Chem.），65，4515（2000）。

非特許文献2：テトラヘドロン・レターズ（Tetrahedron Lett.），38，8121（1997）。

非特許文献3：ジャーナル・ケミカル・ソサイエティ・パーキン・トランサクション I（J. Chem. Soc. Perkin trans. I），1297（1989）。

非特許文献4：ジャーナル・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ（J. Am. Chem. Soc.），110，4008（1988）。

非特許文献5：ケミカル・ファーマソイティカル・ブルチン（Chem. Pharm. Bull.），30，1033（1982）。

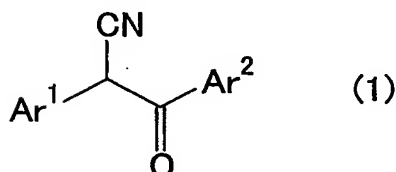
発明の開示

本発明が解決しようとする課題は、工業的に有利な 3-アシロキシアクリロニトリル化合物と 3-オキソプロピオニトリル化合物の製造方法を提供することである。

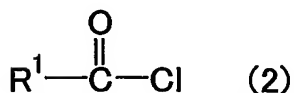
本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、3-オキソプロピオニトリル化合物と酸塩化物の反応で E、Z 体の 3-アシロキシアクリロニトリル化合物を立体選択的に作り分けて製造する方法を見出し、更に、アセトニトリル化合物と芳香族エステル化合物とをアルカリ金属アルコキシドを使用して脂肪族炭化水素溶媒中、必要に応じて極性溶媒の存在下で副生するアルコールを共沸留去しながら反応させるという工業的に安価で汎用性のある高収率な、中間体の 3-オキソプロピオニトリル化合物の製造方法を見だし、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、次の〔1〕から〔16〕に関する。

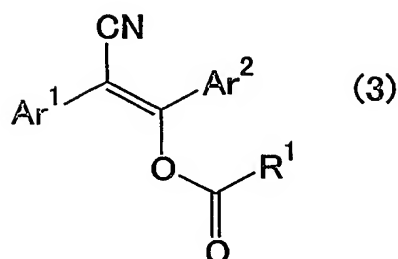
〔1〕式(1)



(式中、 $\text{Ar}^1$  および  $\text{Ar}^2$  はそれぞれ独立に置換されていてもよい芳香族置換基を表す。)で表される 3-オキソプロピオニトリル化合物と式(2)

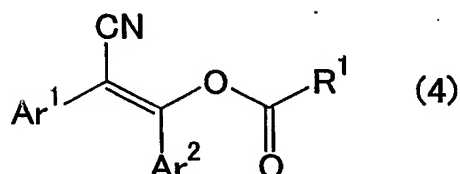


(式中、 $\text{R}^1$  は置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよい芳香族置換基を表す。)で表される酸塩化物とを反応させる際に、塩基を用いずに副生する塩化水素を系内から除去しながら反応を行うか、塩基として有機塩基を使用するか、塩基としてアルカリ金属またはアルカリ土類金属の無機塩基を使用するかによって生成物の立体を制御することを特徴とする、式(3)



(式中、 $\text{Ar}^1$ 、 $\text{Ar}^2$ および $\text{R}^1$ はそれぞれ前記と同様の意味を表す。)

で表される E-3-アシロキシアクリロニトリル化合物、あるいは式  
(4)



(式中、 $\text{Ar}^1$ 、 $\text{Ar}^2$ および $\text{R}^1$ はそれぞれ前記と同様の意味を表す。)

で表される Z-3-アシロキシアクリロニトリル化合物の立体選択的  
製造方法。

〔2〕前記式(1)で表される3-オキソプロピオニトリル化合物と前記式(2)で表される酸塩化物とを反応させる際に塩基を用いずに副生する塩化水素を系内から除去しながら反応させることを特徴とする〔1〕記載の E-3-アシロキシアクリロニトリル化合物の立体選択的製造方法。

〔3〕前記式(1)で表される3-オキソプロピオニトリル化合物と前記式(2)で表される酸塩化物とを反応させる際に塩基として有機塩基を使用することを特徴とする〔1〕記載の E-3-アシロキシアクリロニトリル化合物の立体選択的製造方法。

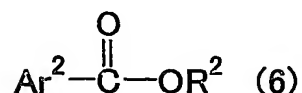
〔4〕前記式(1)で表される3-オキソプロピオニトリル化合物と前記式(2)で表される酸塩化物とを反応させる際に塩基としてアルカリ金属の無機塩基またはアルカリ土類金属の無機塩基を使用することを特徴とする〔1〕記載の Z-3-アシロキシアクリロニトリル

ル化合物の立体選択的製造方法。

〔５〕式（５）



（式中、 $\text{Ar}^1$ は前記と同様の意味を表す。）で表されるアセトニトリル化合物と式（６）



（式中、 $\text{Ar}^2$ は前記と同様の意味を表し、 $\text{R}^2$ は置換基されていてもよいアルキル基を表す。）で表される芳香族エステル化合物とを、アルカリ金属アルコキシドを使用して脂肪族炭化水素溶媒中、副生するアルコールを共沸留去して分液槽で分離しながら反応させることを特徴として製造される前記式（１）（式中、 $\text{Ar}^1$ および  $\text{Ar}^2$ はそれぞれ前記と同様を表す。）で表される ３－オキソプロピオニトリル化合物を用いる〔１〕、〔２〕、〔３〕または〔４〕記載の製造方法。

〔６〕前記式（５）で表されるアセトニトリル化合物と前記式（６）で表される芳香族エステル化合物とを、アルカリ金属アルコキシドを使用して脂肪族炭化水素溶媒中、極性溶媒の存在下で副生するアルコールを共沸留去して分液槽で分離しながら反応させることを特徴として製造される前記式（１）（式中、 $\text{Ar}^1$ および  $\text{Ar}^2$ はそれぞれ前記と同様を表す。）で表される ３－オキソプロピオニトリル化合物を用いる〔１〕、〔２〕、〔３〕または〔４〕記載の製造方法。

〔７〕前記式（５）で表されるアセトニトリル化合物と前記式（６）で表される芳香族エステル化合物とを、アルカリ金属アルコキシドを使用して脂肪族炭化水素溶媒中、副生するアルコールを共沸留去して分液槽で分離しながら反応させることを特徴とする前記式（１）で表される ３－オキソプロピオニトリル化合物の製造方法。

〔８〕前記式（５）で表されるアセトニトリル化合物と前記式（６）で表される芳香族エステル化合物とを、アルカリ金属アルコキシドを

使用して脂肪族炭化水素溶媒中、極性溶媒の存在下で副生するアルコールを共沸留去して分液槽で分離しながら反応させることを特徴とする前記式（１）で表される３－オキソプロピオニトリル化合物の製造方法。

〔９〕前記アルカリ金属アルコキシドがナトリウムメトキシドあるいはそのメタノール溶液である〔５〕、〔６〕、〔７〕または〔８〕記載の３－オキソプロピオニトリル化合物の製造方法。

〔１０〕前記脂肪族炭化水素溶媒がヘプタンである〔５〕、〔６〕、〔７〕または〔８〕記載の３－オキソプロピオニトリル化合物の製造方法。

〔１１〕前記極性溶媒がジエチレングリコールモノエチルエーテルとジエチレングリコールジメチルエーテルとの混合溶媒または５－エチル－２－ピコリンである〔６〕または〔８〕記載の製造方法。

〔１２〕前記式（３）で表されるＥ－３－アシロキシアクリロニトリル化合物またはそれと前記式（４）で表されるＺ－３－アシロキシアクリロニトリル化合物との混合物をアミンやピリジン等の有機塩基で異性化することを特徴とするＺ－３－アシロキシアクリロニトリル化合物の製造方法。

〔１３〕 $\text{Ar}^1$ が置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいチアゾリル基、置換されていてもよいピラゾリル基または置換されていてもよいトリアゾリル基である〔１〕、〔２〕、〔３〕、〔４〕、〔５〕、〔６〕、〔７〕、〔８〕、〔９〕、〔１０〕、〔１１〕または〔１２〕記載の製造方法。

〔１４〕 $\text{Ar}^2$ が置換されていてもよいピラゾリル基または置換されていてもよいチアゾリル基である〔１〕、〔２〕、〔３〕、〔４〕、〔５〕、〔６〕、〔７〕、〔８〕、〔９〕、〔１０〕、〔１１〕、〔１２〕または〔１３〕記載の製造方法。

〔15〕  $Ar^1$  が 4-tert (ターシャリー) ブチルフェニル基であり、 $Ar^2$  が 1, 3, 4-トリメチル-5-ピラゾリル基または 3-クロロ-1, 4-ジメチル-5-ピラゾリル基である〔1〕、〔2〕、〔3〕、〔4〕、〔5〕、〔6〕、〔7〕、〔8〕、〔9〕、〔10〕、〔11〕 または〔12〕 記載の製造方法。

〔16〕  $Ar^1$  が 2-フェニル-5-エチル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イルであり、 $Ar^2$  が 1, 3, 4-トリメチル-5-ピラゾリル基または 3-クロロ-1, 4-ジメチル-5-ピラゾリル基である〔1〕、〔2〕、〔3〕、〔4〕、〔5〕、〔6〕、〔7〕、〔8〕、〔9〕、〔10〕、〔11〕 または〔12〕 記載の製造方法。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明が適用される化合物としては、式(1)で表される 3-オキソプロピオニトリル化合物、式(2)で表される酸塩化物、式(3)、(4)で表される 3-アシロキシアクリロニトリル化合物、式(5)で表されるアセトニトリル化合物、式(6)で表される芳香族エステル化合物において、 $Ar^1$  および  $Ar^2$  としては、置換基 A で置換されたフェニル基および置換基 A で置換されたヘテロアリアル基が挙げられ、置換基 A としては置換されていてもよい置換基 B、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基等が挙げられ、置換基 B としてはアルキル基、ハロアルキル基、フェニル基、ヘテロアリアル基、アルコキシ基等が挙げられ、 $R^1$  としては置換基 C で置換されていてもよいアルキル基、置換基 D で置換されていてもよいフェニル基または置換基 D で置換されていてもよいヘテロアリアル基が挙げられ、置換基 C としてはアルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基等が挙げられ、置換基 D としてはアルキル基、アルコキシ基、ハロアルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基等が挙げられ、 $R^2$  としては置換されていてもよ

いアルキル基が挙げられる。

ヘテロアリール基としてはフラン-2-イル基、フラン-3-イル基、ピロール-1-イル基、ピロール-2-イル基、ピロール-3-イル基、オキサゾール-2-イル基、オキサゾール-4-イル基、オキサゾール-5-イル基、チアゾール-2-イル基、チアゾール-4-イル基、チアゾール-5-イル基、イミダゾール-1-イル基、イミダゾール-2-イル基、イミダゾール-4-イル基、イソキサゾール-3-イル基、イソキサゾール-4-イル基、イソキサゾール-5-イル基、イソチアゾール-3-イル基、イソチアゾール-4-イル基、イソチアゾール-5-イル基、ピラゾール-1-イル基、ピラゾール-3-イル基、ピラゾール-4-イル基、ピラゾール-5-イル基、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル基、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル基、1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル基、1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル基、1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル基、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル基、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基、1, 2, 4-トリアゾール-5-イル基、1, 2, 3-チアジアゾール-4-イル基、1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル基、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル基、1, 2, 3-トリアゾール-2-イル基、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル基、1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル基、1, 2, 3, 4-テトラゾール-2-イル基、1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル基、ピリジン-2-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-4-イル基、ピリミジン-2-イル基、ピリミジン-4-イル基、ピリミジン-5-イル基、ピラジン-2-イル基、ピリダジン-3-イル基、ピリダジン-4-イル基、1, 3, 5-トリアジン-2-イル基、1, 2, 4-トリアジン-3-イル基、1, 2, 4-トリアジン-5-イル基、

1, 2, 4-トリアジン-6-イル基、1, 2, 4, 5-テトラジン-3-イル基、3-ピラゾリン-1-イル基、3-ピラゾリン-3-イル基、3-ピラゾリン-4-イル基、3-ピラゾリン-5-イル基、1-イミダゾリン-3-イル基、1-イミダゾリン-2-イル基、1-イミダゾリン-4-イル基、4-イミダゾリン-2-イル基、2-オキサゾリン-2-イル基、2-オキサゾリン-4-イル基、2-オキサゾリン-5-イル基、2-イソキサゾリン-3-イル基、2-イソキサゾリン-4-イル基、2-イソキサゾリン-5-イル基、2-チアゾリン-2-イル基、2-チアゾリン-4-イル基、3-チアゾリン-2-イル基、イミダゾリジン-2-オン-1-イル基、2-イミダゾリノン-1-イル基、3(2H)-ピリダジノン-2-イル基、3(2H)-ピリダジノン-4-イル基、3(2H)-ピリダジノン-5-イル基または3(2H)-ピリダジノン-6-イル基等が挙げられる。

アルキル基としては直鎖または分岐状のアルキル基としてメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、セカンダリー(sec)-ブチル基、ペンチル-1基、ペンチル-2基、ペンチル-3基、2-メチルブチル-1基、2-メチルブチル-2基、2-メチルブチル-3基、3-メチルブチル-1基、2, 2-ジメチルプロピル-1基、ヘキシル-1基、ヘキシル-2基、ヘキシル-3基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-

2-メチルプロピル基、n-ヘプチル基、n-オクチル基、n-ノニル基、n-ウンデシル基、n-ドデシル基、n-トリデシル基、n-テトラデシル基、n-ペンタデシル基、n-ヘキサデシル基、n-ヘプタデシル基、n-オクタデシル基、n-ノナデシル基、n-イコシル基等が挙げられる。

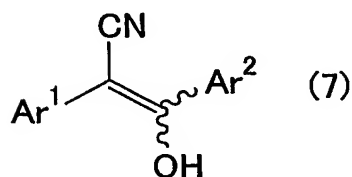
アルコキシ基としては、直鎖または分岐鎖状のアルコキシ基としてメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、1-メチルブチルオキシ基、2-メチルブチルオキシ基、3-メチルブチルオキシ基、1, 1-ジメチルプロピルオキシ基、1, 2-ジメチルプロピルオキシ基、2, 2-ジメチルプロピルオキシ基、1-エチルプロピルオキシ基、n-ヘキシルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、4-メチルペンチルオキシ基、1, 1-ジメチルブチルオキシ基、1, 2-ジメチルブチルオキシ基、1, 3-ジメチルブチルオキシ基、2, 2-ジメチルブチルオキシ基、2, 3-ジメチルブチルオキシ基、3, 3-ジメチルブチルオキシ基、1-エチルブチルオキシ基、2-エチルブチルオキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルオキシ基、1, 2, 2-トリメチルプロピルオキシ基、1-エチル-1-メチルプロピルオキシ基、1-エチル-2-メチルプロピルオキシ基、n-ヘプチルオキシ基、n-オクチルオキシ基、n-ノニルオキシ基およびn-デシルオキシ基などが挙げられる。

ハロアルキル基としては、直鎖または分岐状のハロアルキル基としてフルオロメチル基、クロロメチル基、ブロモメチル基、フルオロエチル基、クロロエチル基、ブロモエチル基、フルオロ-n-プロピル基、クロロ-n-プロピル基、ジフルオロメチル基、クロロジフルオ

ロメチル基、トリフルオロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、ジフルオロエチル基、トリフルオロエチル基、トリクロロエチル基、クロロジフルオロメチル基、プロモジフルオロメチル基、トリフルオロクロロエチル基、ヘキサフルオロー $n$ -プロピル基、クロロブチル基、フルオロブチル基、クロロー $n$ -ペンチル基、フルオロー $n$ -ペンチル基、クロロー $n$ -ヘキシル基、フルオロー $n$ -ヘキシル基などが挙げられる。

ハロゲン原子としては塩素原子、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

3-オキソプロピオニトリル化合物は、式(7)



(式中、 $\text{Ar}^1$ 、 $\text{Ar}^2$ はそれぞれ前記と同様の意味を表す。)で表される3-ヒドロキシアクリロニトリル化合物と互変異性体の関係にあり、同一の化合物である。

3-アシロキシアクリロニトリル化合物を得るために3-オキソプロピオニトリル化合物と酸塩化物を反応する際に使用する試剤および反応条件は以下の通りであるが、これらに限定されるものではない。

酸塩化物を反応させる際に塩基を用いずに副生する塩化水素を系内から除去する方法は、以下の通りであるが、これらに限定されるものではない。

酸塩化物の使用量としては、3-オキソプロピオニトリル化合物1モルに対して0.5~10モルが好ましく、2~5モルが更に好ましい。過剰分は、低沸点の酸塩化物の場合、反応後に留去回収して再使用できる。

反応に用いる溶媒としては、本反応に不活性な溶媒であれば特に制

限は無く、例えば、ジエチルエーテル、メチル-*tert*-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシメタン、ジエトキシメタン、エチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールジエチルエーテル、エチレングリコールジブチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールジエチルエーテル、ジエチレングリコールジブチルエーテル、トリエチレングリコールジメチルエーテル、1, 4-ジオキサン等のエーテル類、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、ヘプタン、オクタン、デカン等の脂肪族炭化水素類、ベンゼン、トルエン、*o*-キシレン、*m*-キシレン、*p*-キシレン、エチルベンゼン、クロロベンゼン、*o*-ジクロロベンゼン、*m*-ジクロロベンゼン、*p*-ジクロロベンゼン、ニトロベンゼン、テトラヒドロナフタレン等の芳香族炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル、プロピオン酸エチル等のエステル類が挙げられる。これらは、単独または組合せて使用できる。

溶媒の使用量としては、3-オキソプロピオニトリル化合物に対して1~20倍量が好ましく、3~10倍量が更に好ましい。

反応温度としては50~120℃が好ましく、60~100℃が更に好ましい。

反応中副生する塩化水素を除くための方法としては、減圧下で脱塩化水素しながら酸塩化物を滴下するか、あるいは窒素、アルゴンなどの反応に不活性なガスの気流を気相または反応液中に流して曝気させ、不活性ガスによる同伴、追い出しにより脱塩化水素しながら酸塩化物を滴下するといった方法が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

反応時に塩化水素を除かないと立体選択性は低下し、反応が停止する。

酸塩化物の滴下時間は、副生する塩化水素ガスの除去速度を考えてそれにかかる時間以上の時間をかけるが、通常1～15時間であり、滴下後の反応時間は通常1時間から10時間である。

反応終了後、過剰の酸塩化物を留去回収するか、室温以下に冷却後、アルカリ水で分解するかした後、抽出操作によって、3-アシロキシアクリロニトリル化合物を溶液として得ることができる。さらに、これをそのまま冷却して結晶を析出させるか、あるいは溶媒を留去した後、晶析溶媒を加え、再結晶させた後、ろ過することによって結晶として得ることもできる。

酸塩化物を反応させる際に有機塩基または無機塩基を使用する方法は、以下の通りであるが、これらに限定されるものではない。

酸塩化物の使用量としては、3-オキソプロピオニトリル化合物1モルに対して0.5～2モルが好ましく、1.0～1.2モルが更に好ましい。

反応に用いる溶媒としては、本反応に不活性な溶媒であれば特に制限は無く、例えば、ジエチルエーテル、メチル-tert-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシメタン、ジエトキシメタン、エチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールジエチルエーテル、エチレングリコールジブチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールジエチルエーテル、ジエチレングリコールジブチルエーテル、トリエチレングリコールジメチルエーテル、1,4-ジオキサン等のエーテル類、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、ヘプタン、オクタン、デカン等の脂肪族炭化水素類、ベンゼン、トルエン、o-キシレン、m-キシレン、p-キシレン、エチルベンゼン、クロロベンゼン、o-ジクロロベンゼン、m-ジクロロベンゼン、p-ジクロロベンゼン、ニトロベンゼン、テトラヒドロナフタレン等の芳香族炭化水素類、ア

セトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル、プロピオン酸エチル等のエステル類が挙げられる。これらは、単独または組合せて使用できる。

溶媒の使用量としては、3-オキソプロピオニトリル化合物に対して1～20倍量が好ましく、3～10倍量が更に好ましい。

有機塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、N，N-ジメチルアニリン、N，N-ジメチルベンジルアミン等の3級アミン類、ピリジン、N，N-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン等のピリジン類が挙げられるが、工業的にはトリブチルアミン、N，N-ジメチルアニリン、N，N-ジメチルベンジルアミン等の回収再利用できる有機塩基が好ましい。

有機塩基の使用量としては、3-オキソプロピオニトリル化合物1モルに対して0.5～3モルが好ましく、1.0～1.2モルが更に好ましい。

無機塩基としては、3-オキソプロピオニトリル化合物と反応して塩を生成するものは使用することができ、炭酸リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等のアルカリ金属の炭酸水素塩や炭酸塩、炭酸マグネシウム等のアルカリ土類金属の炭酸塩、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属の水酸化物、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、水酸化ストロンチウム等のアルカリ土類金属の水酸化物等が挙げられるが、工業的に安価な炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が好ましい。

無機塩基の使用量としては、3-オキソプロピオニトリル化合物1モルに対して0.5～4.0モルが好ましく、1.0～1.5モルが

更に好ましい。

無機塩基を使用する場合は、3-オキソプロピオニトリル化合物の塩を生成した後、副生した水を留去してから反応させると酸塩化物の使用量を削減できる。

有機塩基を使用する場合の反応温度としては、極低温から溶媒の沸点まで可能であるが、 $-10 \sim 20^{\circ}\text{C}$ が好ましい。

無機塩基を使用する場合の反応温度としては、3-オキソプロピオニトリル化合物の塩を生成させる際には $50^{\circ}\text{C}$ から溶媒の沸点までの温度、更に好ましくは $60^{\circ}\text{C}$ から溶媒の沸点までの温度に加熱することが必要である。塩を生成させたあとの酸塩化物との反応温度は、通常は極低温から溶媒の沸点まで可能であるが、より好ましくは $-10 \sim 20^{\circ}\text{C}$ である。

有機塩基あるいは無機塩基を使用した場合の反応後の処理としては、使用した溶媒が水に不溶の場合はそのまま水洗した後、あるいは水に可溶の場合は留去して除いた後、又はそのまま抽出溶媒を加えて抽出した後、3-アシロキシアクリロニトリル化合物を溶液として得ることができる。さらに、これをそのまま冷却して結晶を析出させるか、あるいは溶媒を留去した後、晶析溶媒を加え、再結晶させた後、ろ過することによって結晶として得ることもできる。

3-アシロキシアクリロニトリル化合物のE, Z混合物を異性化してZ-3-アシロキシアクリロニトリル化合物を得る際に使用する試剤および反応条件は以下の通りであるが、これらに限定されるものではない。

反応する溶媒の種類とその使用量、有機塩基の種類については、酸塩化物を反応させる際に有機塩基を使用してE-3-アシロキシアクリロニトリル化合物を製造する場合と同様である。

溶媒の使用量としては、溶媒の種類にもよるが、例えば3-アシロ

キシアクリロニトリル化合物に対して1倍量ないし5倍量が好ましい。

有機塩基の使用量としては、3-アシロキシプロピオニトリル化合物1モルに対して0.01~2.0モルが好ましく、0.1~1.0モルが更に好ましい。

前記反応は、3-アシロキシアクリロニトリル化合物のE、Z混合物と有機塩基とを溶媒中で加熱した後、Z-3-アシロキシアクリロニトリル化合物の結晶を析出させながら徐々に冷却し、ろ過することによってZ-3-アシロキシアクリロニトリル化合物を得るものである。その際、冷却時にZ-3-アシロキシアクリロニトリル化合物の種結晶を添加すると、速やかな結晶化、異性化が起こり収率を向上させることができる。

3-オキソプロピオニトリル化合物を得るためにアセトニトリル化合物と芳香族エステル化合物を反応させる際に使用する試剤および反応条件は以下の通りであるが、これらに限定されるものではない。

アセトニトリル化合物の使用量としては、芳香族エステル化合物1モルに対して1.0~2.0モルが好ましく、1.0~1.2モルが更に好ましい。

芳香族エステル化合物のエステル部としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル等の直鎖あるいは分岐アルキルやベンジル、フェネチル等の置換アルキルが挙げられるが、生じたアルコールの除去のしやすさからメチル、エチル等の低沸点アルコールのエステルが好ましく、反応して副生するアルコールが脂肪族炭化水素溶媒と分離するメチルエステルが最も好ましい。

アルカリ金属アルコキシドとしては、リチウム、ナトリウム、カリウム、ルビジウム、セシウム等のメトキシドあるいはエトキシド等が挙げられるが、反応して副生するアルコールが炭化水素溶媒と分離するメタノールであって、安価で工業的に汎用されるナトリウムメトキ

シドが最も好ましく、ナトリウムメトキシドのメタノール溶液が取り扱い易さから更に好ましい。

アルカリ金属メトキシドの使用量としては、芳香族エステル化合物 1 モルに対して 0.5 ～ 2.0 モルが好ましく、1.0 ～ 1.3 モルが更に好ましい。

脂肪族炭化水素溶媒としては、2-メチルペンタン、メチルシクロペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、ヘプタン、オクタン、2, 2, 4-トリメチルペンタン、ノナン等挙げられるが、メタノールと分離し、沸点が比較的高いシクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、ヘプタン、オクタン、2, 2, 4-トリメチルペンタン等が好ましく、価格と取り扱いやすさから工業的にヘプタンが更に好ましい。炭化水素溶媒は、2種類以上の混合溶媒も可能である。

脂肪族炭化水素溶媒の使用量としては、芳香族エステル化合物に対して 3 ～ 20 倍量が好ましく、5 ～ 12 倍量が更に好ましい。

また、必要に応じて極性溶媒を使用することもできる。極性溶媒は、反応にしたがって生成する 3-オキソプロピオニトリル化合物のアルカリ金属塩を速やかに結晶として析出させるものである。脂肪族炭化水素溶媒だけではアルカリ金属塩がオイル状となって析出する際、槽壁付着等を起こして結晶化する場合があるため、極性溶媒の存在はしばしば有用である。

極性溶媒としては、2-ピコリン、3-ピコリン、4-ピコリン、5-エチル-2-ピコリン、2, 3-ールチジン、2, 4-ールチジン、3, 5-ールチジン、2, 6-ールチジン、2, 4, 6-トリメチルピリジン、キノリン等のピリジン類、ジブチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールジエチルエーテル、ジエチレングリコールジブチルエーテル、トリエチレングリコールジ

メチルエーテル、トリエチレングリコールジエチルエーテル等のエーテル類、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノブチルエーテル、トリエチレングリコールモノメチルエーテル、トリエチレングリコールモノエチルエーテル等のエーテル構造をもつアルコール類等の高沸点の溶媒類が挙げられ、中でも、例えば5-エチル-2-ピコリン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル等の後処理時に廃水に分離除去できる溶媒類が好ましい。これらの溶媒は、混合使用も可能である。

極性溶媒の使用量としては、芳香族エステル化合物に対して0.01～5倍量が好ましく、0.1～1倍量が更に好ましい。

また、以上の溶媒に芳香族類、エーテル類、アルコール類等、反応に影響しないような溶媒類を少量混入させることも、炭化水素溶媒とメタノールとの分離を阻害しない限りにおいて可能である。

反応は、アセトニトリル化合物、芳香族エステル化合物、炭化水素溶媒、極性溶媒の混合物を分液槽を通して還流しながら、ナトリウムメトキシドを徐々に添加して反応させるが、その際副生するメタノールを分液槽で分液して除きながら行う。

反応温度としては、室温から使用溶液の沸点の範囲で行うことができ、好ましくは60℃から反応溶媒の沸点以下の温度である。反応は高温になるほど速度が大きくなる。

反応時の圧力としては、常圧あるいは減圧状態で行うことができるが、減圧状態での還流は反応温度の制御のしやすさという観点から好ましい。

ナトリウムメトキシドの添加は分液槽でのメタノール分離速度以下の速度で行うが、その滴下時間は通常1～15時間であり、滴下終了後の反応時間は通常1～15時間である。

反応を円滑に進ませて収率をさらに高めるには、精留塔を使用して還流させることができる。精留塔により、メタノールの分離効率の向上がはかれると同時に、原料のアセトニトリル化合物や芳香族エステル化合物の同伴留去を妨げることができる。

また、ナトリウムメトキシドの添加前に原料中の水を共沸脱水で除いておくと、芳香族エステル化合物の加水分解が抑制されて収率が向上する。

反応中に酸素が存在すると反応液が黒色に変化し、収率低下および後処理の際の、分液時に、不溶物の増加を引き起こすので、窒素等の不活性ガスの雰囲気下で反応させる必要がある。

反応後の処理法としては、30℃以下に冷却した後、水を投入して炭化水素溶媒層と3-オキソプロピオニトリル化合物のアルカリ金属塩を含む水層に分液する。分液によって原料残渣のアセトニトリル化合物や芳香族エステル化合物や脂溶性副生成物の多くが炭化水素溶媒層に除かれる。更に精製するために、3-オキソプロピオニトリル化合物のアルカリ金属塩を含む水層を少量の炭化水素溶媒で洗浄、分液することも可能である。3-オキソプロピオニトリル化合物は、この水層を塩酸や酢酸等の酸で中和することによって結晶として、あるいは中和時にトルエンやキシレン等の抽出溶媒を存在させることによって、溶液として得ることができる。

## 実施例

以下、実施例を挙げ本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

### 〔実施例1〕

3-オキソ-2-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(1,3,4-トリメチルピラゾール-5-イル)プロピオニトリル 456 g (1.

47モル)とキシレン2738gを10L反応フラスコに入れて70℃に昇温し、68～71℃/10～13kPaで減圧下において脱塩化水素しながら還流下で塩化ピバロイル534g(4.43モル)を10時間かけて滴下した。そのまま3時間反応させた後、過剰の塩化ピバロイルを除くために塩化ピバロイルとキシレンの混合物2181gを70℃で減圧下において留去した。70℃の温水456gを投入後、2.7%炭酸水素ナトリウム水溶液228gを滴下した。水層を分液した後、70℃の温水456gで洗浄し、水層を分液してキシレン溶液を得た。液体クロマトグラフィー定量分析で、このキシレン中には、(2E)-3-(2,2-ジメチルプロパノイルオキシ)-2-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(1,3,4-トリメチルピラゾール-5-イル)アクリロニトリルが555g(収率95.6%)含まれていることが判明した。キシレンを90℃で留去した後、ヘプタン1141gを投入し、70℃から徐々に冷却して結晶化させた。0℃で1時間熟成の後、ろ過し、乾燥させ、(2E)-3-(2,2-ジメチルプロパノイルオキシ)-2-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(1,3,4-トリメチルピラゾール-5-イル)アクリロニトリル533g(収率91.9%)を得た(融点:110℃)。

#### [実施例2]

精留塔を備えた2L反応フラスコ内に、2-フェニル-4-シアノメチル-5-エチル-1,2,3-トリアゾール116.7g(0.55モル)、1,3,4-トリメチルピラゾール-5-カルボン酸エチルエステル91g(0.5モル)、ヘプタン900g、ジエチレングリコールジメチルエーテル60g、ジエチレングリコールモノエチルエーテル30gを加えた後、90～95℃に加熱して共沸脱水を行い、その後、28%ナトリウム115.5g(0.6モル)を10時間かけて滴下した後、7時間反応させた。30℃以下に冷却後、水3000

g を投入してヘプタン層を分液し、更に、水層をヘプタン 600 g で洗淨、分液し、キシレン 900 g を投入した後、35%塩酸 62.5 g (0.6 モル) を滴下して中和した。水層を分液後、水 600 g で 2 度洗淨、分液して、3-オキソ-2-(2-フェニル-5-エチル-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(1,3,4-トリメチルピラゾール-5-イル)プロピオニトリルを 156.8 g (収率 90%) 含むキシレン溶液を得た。

〔実施例 3〕

3-オキソ-2-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(1,3,4-トリメチルピラゾール-5-イル)プロピオニトリル 594 g (1.92 モル)、テトラヒドロフラン 6000 g を 10 L 反応フラスコ内に入れ、トリエチルアミン 214 g (2.11 モル) を投入後、塩化ピバロイル 255 g (2.11 モル) を 25~27℃で 1 時間かけて滴下した。20 時間反応させた後、減圧濃縮してテトラヒドロフランを除き、その後、トルエン 1800 g、水 1800 g を加えてトルエン層を分液した。トルエンを留去した後、ヘキサン 794 g を投入して溶解し、徐々に 7℃まで冷却して結晶化させた。ろ過した後、5℃に冷却したヘキサン 1000 g で洗淨し、乾燥させ (2E)-3-(2,2-ジメチルプロパノイルオキシ)-2-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(1,3,4-トリメチルピラゾール-5-イル)アクリロニトリル 554 g (収率 73.4%) を得た。

〔実施例 4〕

3-オキソ-2-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(1,3,4-トリメチルピラゾール-5-イル)プロピオニトリル 223 g (0.639 モル)、1,4-ジオキサン 4456 g を 10 L 反応フラスコ内に入れ、炭酸カリウム 97.2 g (0.351 モル) を投入後、60℃に昇温して 3 時間攪拌した。副生した水を除くために、

溶媒を 486 g 減圧留去した後、塩化ピバロイル 92.5 g (0.767 モル) を 60℃ で 1 時間かけて滴下した。2 時間反応させた後、溶媒の 1, 4-ジオキサンを減圧留去し、その後、トルエン 456 g を加えて溶解させた。水 446 g で 2 度洗浄して (2Z)-3-(2, 2-ジメチルプロパノイルオキシ)-2-(5-エチル-2-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-3-(1, 3, 4-トリメチルピラゾール-5-イル) アクリロニトリル 217 g (収率 78.6%) と (2E)-3-(2, 2-ジメチルプロパノイルオキシ)-2-(5-エチル-2-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-3-(1, 3, 4-トリメチルピラゾール-5-イル) アクリロニトリル 43 g (収率 15.5%) を含むトルエン溶液を得た。減圧留去してトルエンを除いた後、アセトニトリル 780 g に溶解させ、徐々に 0℃ まで冷却して結晶化させた。ろ過後、アセトニトリル 260 g で洗浄し、乾燥させ、(2Z)-3-(2, 2-ジメチルプロパノイルオキシ)-2-(5-エチル-2-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-3-(1, 3, 4-トリメチルピラゾール-5-イル) アクリロニトリル 166 g (収率 63.1%) を得た。

#### 〔実施例 5〕

アセトニトリル 400 ml 中に (2E)-3-(2, 2-ジメチルプロパノイルオキシ)-2-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(1, 3, 4-トリメチルピラゾール-5-イル) アクリロニトリル 180 g、ピリジン 20 g の混合物を還流条件下で 72 時間攪拌した。液体クロマトグラフィーで分析したところ、反応液中の (2E)-3-(2, 2-ジメチルプロパノイルオキシ)-2-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(1, 3, 4-トリメチルピラゾール-5-イル) アクリロニトリルと (2Z)-3-(2, 2-ジメチルプ

ロパノイルオキシ) - 2 - (4 - t e r t - ブチルフェニル) - 3 - (1, 3, 4 - トリメチルピラゾール - 5 - イル) アクリロニトリルの比は 5 : 6 であった。その後、1 時間に 1 0 °C ずつ降温し、最終的に 1 5 °C で 2 4 時間攪拌した。均一溶液に (2 Z) - 3 - (2, 2 - ジメチルプロパノイルオキシ) - 2 - (4 - t e r t - ブチルフェニル) - 3 - (1, 3, 4 - トリメチルピラゾール - 5 - イル) アクリロニトリルの種晶を添加し、3 時間攪拌した後、冷却し、1 時間後の液温を 5 °C とした。5 °C で 1 時間攪拌後、ろ過を行い、得られた結晶を 5 °C のヘプタン 1 5 0 m l にて洗浄し、乾燥させ、9 9 % 純度の (2 Z) - 3 - (2, 2 - ジメチルプロパノイルオキシ) - 2 - (4 - t e r t - ブチルフェニル) - 3 - (1, 3, 4 - トリメチルピラゾール - 5 - イル) アクリロニトリル 8 2 g を得た (融点: 1 4 6 °C)。

〔実施例 6〕

3 - オキソ - 2 - (2 - フェニル - 5 - エチル - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 3 - (1, 3, 4 - トリメチルピラゾール - 5 - イル) プロピオニトリル 1 5 6 . 8 g (0 . 4 5 モル) とキシレン 9 0 0 g を 3 L 反応フラスコ内に入れて 7 0 °C に昇温し、6 8 ~ 7 1 °C / 1 0 ~ 1 3 k P a で減圧下において脱塩化水素しながら還流下で塩化ピバロイル 1 6 2 . 7 g (1 . 3 5 モル) を 1 0 時間かけて滴下した。そのまま 5 時間反応させた後、過剰の塩化ピバロイルを除くために、塩化ピバロイルとキシレンの混合物 7 4 0 g を 7 0 °C で減圧下において留去した。7 0 °C の温水 1 5 6 g を投入した後、2 . 7 % 炭酸水素ナトリウム水溶液 7 0 g を滴下した。水層を分液した後、7 0 °C の温水 1 5 6 g で洗浄し、水層を分液して、(2 E) - 3 - (2, 2 - ジメチルプロパノイルオキシ) - 2 - (2 - フェニル - 5 - エチル - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 3 - (1, 3, 4 - トリメチルピラゾール - 5 - イル) アクリロニトリルを 1 8 1 g (収率

93.0%) 含むキシレン溶液を得た。キシレンを減圧下において90℃でほぼ留去した後、アセトニトリル540gを投入し、70℃から徐々に冷却して結晶化させ、0℃で1時間攪拌した後、ろ過し、乾燥させ、(2E)-3-(2,2-ジメチルプロパノイルオキシ)-2-(2-フェニル-5-エチル-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(1,3,4-トリメチルピラゾール-5-イル)アクリロニトリル163.5g(収率84%)を得た(融点:119℃)。

〔実施例7〕

アセトニトリル600g中に(2E)-3-(2,2-ジメチルプロパノイルオキシ)-2-(2-フェニル-5-エチル-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(1,3,4-トリメチルピラゾール-5-イル)アクリロニトリル216.3g、ピリジン20gの混合物を還流条件下で5時間攪拌した。液体クロマトグラフィーで分析したところ、均一反応液中の(2Z)-3-(2,2-ジメチルプロパノイルオキシ)-2-(2-フェニル-5-エチル-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(1,3,4-トリメチルピラゾール-5-イル)アクリロニトリルと(2E)-3-(2,2-ジメチルプロパノイルオキシ)-2-(2-フェニル-5-エチル-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(1,3,4-トリメチルピラゾール-5-イル)アクリロニトリルの比は約4:6であった。その後、徐々に冷却し、20時間後に25℃にした。その後、25℃で48時間攪拌することによって得られたスラリー溶液を10℃に冷却し、30分後にろ過を行い、得られた結晶を5℃のアセトニトリル:ヘプタン=1:1の溶液150mlにて洗浄し、乾燥させ、99%純度の(2Z)-3-(2,2-ジメチルプロパノイルオキシ)-2-(2-フェニル-5-エチル-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(1,3,4-トリメチルピラゾール-5-イル)アクリロニ

トリル 166 g を得た（融点：143℃）。

〔実施例 8〕

精留塔と分液槽を備えた 300 ml 反応フラスコ内に 4-tert-ブチルフェニルアセトニトリル 11.3 g (65.2 ミリモル)、1,3,4-トリメチルピラゾール-5-カルボン酸エチル 10.8 g (59.5 ミリモル)、ヘプタン 100 g、5-エチル-2-ピコリン 10.0 g を入れて窒素で置換した後、90～95℃に加熱して1時間共沸脱水させた。そのままの温度に保持し、28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液 13.8 g (71.5 ミリモル) を3時間かけて滴下し、さらに11時間反応させた。30℃以下に冷却後、水 108 g を投入してヘプタン層を分液し水層を得た。得られた水層を液体クロマトグラフィーで定量分析したところ、3-オキソ-2-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(1,3,4-トリメチルピラゾール-5-イル)プロピオニトリルが 15.5 g (収率 84.5%) 含まれていることが判明した。

〔実施例 9〕

精留塔と分液槽を備えた 300 ml 反応フラスコ内に 4-tert-ブチルフェニルアセトニトリル 11.3 g (65.2 ミリモル)、1,3,4-トリメチルピラゾール-5-カルボン酸エチル 10.8 g (59.5 ミリモル)、ヘプタン 100 g、5-エチル-2-ピコリン 10.0 g、ジエチレングリコールモノエチルエーテル 3.0 g を入れて窒素で置換した後、90～95℃に加熱して1時間共沸脱水させた。そのままの温度に保持し、28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液 13.8 g (71.5 ミリモル) を5時間かけて滴下し、さらに5時間反応させた。30℃以下に冷却後、水 108 g を投入してヘプタン層を分液し水層を得た。得られた水層を液体クロマトグラフィーで定量分析したところ、3-オキソ-2-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(1,3,4-トリメチルピラゾール-5-イル)プロピオニトリルが 15.5 g (収率 84.5%) 含まれていることが判明した。

ル) - 3 - (1, 3, 4-トリメチルピラゾール-5-イル) プロピ  
オニトリルが 17.0 g (収率 92.1%) 含まれていることが判明  
した。

〔実施例 10〕

精留塔と分液槽を備えた 300 ml 反応フラスコ内に 4-tert-  
ブチルフェニルアセトニトリル 11.3 g (65.2 ミリモル)、1,  
3, 4-トリメチルピラゾール-5-カルボン酸エチル 10.8 g (5  
9.5 ミリモル)、ヘプタン 100 g、ジエチレングリコールモノエチ  
ルエーテル 1.5 g を入れて窒素で置換した後、90~95℃に加熱  
して1時間共沸脱水させた。そのままの温度に保持し、28%ナトリ  
ウムメトキシドメタノール溶液 13.8 g (71.5 ミリモル) を3  
時間かけて滴下し、さらに7時間反応させた。30℃以下に冷却後、  
水 108 g を投入してヘプタン層を分液し水層を得た。得られた水層  
を液体クロマトグラフィーで定量分析したところ、3-オキソ-2-  
(4-tert-ブチルフェニル)-3-(1, 3, 4-トリメチル  
ピラゾール-5-イル) プロピオニトリルが 15.7 g (収率 85.  
8%) 含まれていることが判明した。

〔実施例 11〕

精留塔と分液槽を備えた 10 L 反応フラスコ内に 4-tert-ブ  
チルフェニルアセトニトリル 314 g (1.81 モル)、1, 3, 4-  
トリメチルピラゾール-5-カルボン酸エチル 300 g (1.65 モ  
ル)、ヘプタン 3000 g、ジエチレングリコールジメチルエーテル 2  
25 g、ジエチレングリコールモノエチルエーテル 99 g を入れて窒  
素で置換した後、90~95℃に加熱して1時間共沸脱水させた。そ  
のままの温度に保持し、28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液  
381 g (1.98 モル) を10時間かけて滴下し、さらに7時間反  
応させた。30℃以下に冷却後、水 3000 g を投入してヘプタン層

を分液し、水層を更にヘプタン 600 g で洗浄し、分液した。得られた水層を液体クロマトグラフィーで定量分析したところ、2-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(1, 3, 4-トリメチル-5-ピラゾリル)-3-オキソプロピオニトリルが 466 g (収率 91.5%) 含まれていることが判明した。これにキシレン 2760 g を投入した後、35% 塩酸 206 g (1.98 モル) を滴下して中和した。水層を分液後、水 600 g で 2 度洗浄し、分液して、3-オキソ-2-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(1, 3, 4-トリメチルピラゾール-5-イル) プロピオニトリルのキシレン溶液を得た。液体クロマトグラフィーで定量分析したところ、3-オキソ-2-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(1, 3, 4-トリメチルピラゾール-5-イル) プロピオニトリルが 456 g (収率 89.6%) 含まれていることが判明した。

〔実施例 12〕

精留塔と分液槽を備えた 2000 ml 反応フラスコ内に 4-tert-ブチルフェニルアセトニトリル 83.7 g (483 ミリモル)、1, 3, 4-トリメチルピラゾール-5-カルボン酸エチル 80.0 g (439 ミリモル)、ヘプタン 640 g、ジエチレングリコールモノブチルエーテル 160 g を入れて窒素で置換した後、90~95℃ に加熱して 1 時間共沸脱水させた。そのままの温度に保持し、28% ナトリウムメトキシドメタノール溶液 93.2 g (482 ミリモル) を 3 時間かけて滴下し、さらに 10 時間反応させた。30℃ 以下に冷却後、水 600 g を投入してヘプタン層を分液し水層を得た。得られた水層をヘプタン 160 g で洗浄後、トルエン 400 g を加えた後、35% 塩酸で pH を 7 に調整した。分液後、トルエン層を水 160 g で 2 回洗浄して 3-オキソ-2-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(1, 3, 4-トリメチルピラゾール-5-イル) プロピオニトリルを 11

6 g (収率 85.1%) 含むトルエン溶液を得た。トルエンを減圧下において留去した後、ジ-n-ブチルエーテル 120 g を加え、温度 120℃ で完全に溶解させた後、20℃ まで冷却し、析出した結晶をさらにジ-n-ブチルエーテル 150 g で分散させ、n-ヘキサン 200 g を加えて 10℃ で 1 時間攪拌した。得られた結晶をろ過し、n-ヘキサン 150 g で洗浄した。3-オキソ-2-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(1, 3, 4-トリメチルピラゾール-5-イル) プロピオニトリルが 92.3 g (融点 178℃) 得られた。

### 〔実施例 13〕

精留塔を備えた 2 L 反応フラスコ内に、2-フェニル-4-シアノメチル-5-エチル-1, 2, 3-トリアゾール 106 g (0.5 モル)、1, 3, 4-トリメチルピラゾール-5-カルボン酸エチルエステル 91 g (0.5 モル)、ヘプタン 530 g、ジエチレングリコールジメチルエーテル 106 g を加えた後、90~95℃ に加熱して共沸脱水を行った。その後、カリウム-tert-ブトキシド 61.7 g (0.55 モル) を窒素雰囲気のまま注意して加え、その後、95℃ に加熱し、精留塔からの流出液を除きながら 15 時間反応を行った。30℃ 以下に冷却後、水 3000 g を投入してヘプタン層を分液し、水層を更にヘプタン 600 g で洗浄、分液した。得られた水層を液体クロマトグラフィーで定量分析したところ、2-(2-フェニル-5-エチル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-3-(1, 3, 4-トリメチル-5-ピラゾリル)-3-オキソプロピオニトリルが 118.5 g (収率 68%) 含まれていることが判明した。この水溶液を 40℃ に加温し、35% 塩酸を攪拌しながら加えて pH を 1 に調整し、2 時間かけて 15℃ まで冷却し得られた結晶をろ過した。結晶ケーキを水 200 ml で 3 回洗浄した後に乾燥させ、2-(2-フェニル-5-エチル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-3-(1, 3, 4

ートリメチル-5-ピラゾリル)-3-オキソプロピオニトリルを116 g (収率66.5%) 得た (融点: 119℃)。

〔実施例14〕

精留塔と分液槽を備えた10 L 反応フラスコに4-tert-ブチルフェニルアセトニトリル314 g (1.81モル)、1, 3, 4-トリメチルピラゾール-5-カルボン酸エチル300 g (1.65モル)、ヘプタン3000 g、ジエチレングリコールジメチルエーテル225 g、ジエチレングリコールモノエチルエーテル99 gを入れて窒素で置換した後、90~95℃に加熱して1時間共沸脱水させた。そのままの温度に保持し、28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液381 g (1.98モル)を10時間かけて滴下し、さらに10時間反応させた。この間、分液槽中でヘプタンの下層に分離するアルコールを除去し続けた。30℃以下に冷却後、水3000 gを投入してヘプタン層を分液し、水層を更にヘプタン600 gで洗浄、分液した。得られた水層を液体クロマトグラフィーで定量分析したところ、2-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(1, 3, 4-トリメチル-5-ピラゾリル)-3-オキソプロピオニトリルが478 g (収率94.0%) 含まれていることが判明した。これに35%塩酸206 g (1.98モル)を徐々に滴下して中和した。1時間攪拌した後、分離した結晶をろ過し、水300 gで洗浄した後に乾燥させ、3-オキソ-2-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(1, 3, 4-トリメチルピラゾール-5-イル)プロピオニトリルを469 g (収率92.0%) 得た。

〔実施例15〕

精留塔と分液槽を備えた10 L 反応フラスコに4-tert-ブチルフェニルアセトニトリル314 g (1.81モル)、1, 3, 4-トリメチルピラゾール-5-カルボン酸メチル277 g (1.65モル)、

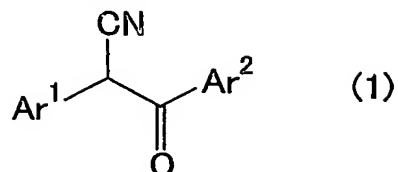
ヘプタン 3000 g、ジエチレングリコールジメチルエーテル 225 g、ジエチレングリコールモノエチルエーテル 99 g を入れて窒素で置換した後、90～95℃に加熱して1時間共沸脱水させた。そのままの温度に保持し、28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液 381 g (1.98 モル) を13時間かけて滴下し、さらに10時間反応させた。この間、分液槽中でヘプタンの下層に分離するメタノールを除去し続けた。30℃以下に冷却後、水 3000 g を投入してヘプタン層を分液し、水層を更にヘプタン 600 g で洗浄、分液した。得られた水層を液体クロマトグラフィーで定量分析したところ、2-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(1,3,4-トリメチル-5-ピラゾリル)-3-オキソプロピオニトリルが 486 g (収率 95.5%) 含まれていることが判明した。これに 35% 塩酸 206 g (1.98 モル) を徐々に滴下して中和した。1時間攪拌した後、分離した結晶をろ過し、水 300 g で洗浄した後、乾燥させ、3-オキソ-2-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(1,3,4-トリメチルピラゾール-5-イル) プロピオニトリルを 475 g (収率 93.4%) 得た。

#### 発明の効果

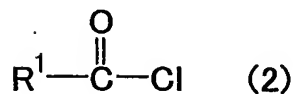
本発明に従うと、高収率かつ選択的にアクリロニトリル化合物を製造することができる。

## 請求の範囲

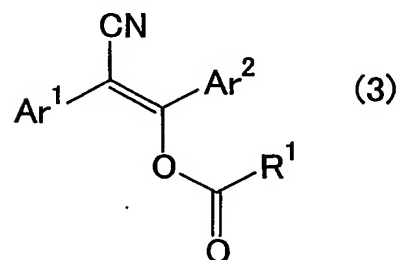
1. 式 (1)



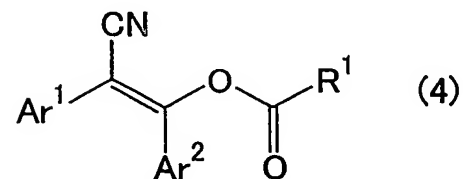
(式中、 $\text{Ar}^1$  および  $\text{Ar}^2$  はそれぞれ独立に置換されていてもよい芳香族置換基を表す。) で表される 3-オキソプロピオニトリル化合物と式 (2)



(式中、 $\text{R}^1$  は置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよい芳香族置換基を表す。) で表される酸塩化物とを反応させる際に、塩基を用いずに副生する塩化水素を系内から除去しながら反応を行うか、塩基として有機塩基を使用するか、塩基としてアルカリ金属またはアルカリ土類金属の無機塩基を使用するかによって生成物の立体を制御することを特徴とする、式 (3)



(式中、 $\text{Ar}^1$ 、 $\text{Ar}^2$  および  $\text{R}^1$  はそれぞれ前記と同様の意味を表す。) で表される E-3-アシロキシアクリロニトリル化合物、あるいは式 (4)



(式中、 $\text{Ar}^1$ 、 $\text{Ar}^2$ および $\text{R}^1$ はそれぞれ前記と同様の意味を表す。)  
で表されるZ-3-アシロキシアクリロニトリル化合物の立体選択的製造方法。

2. 前記式(1)で表される3-オキソプロピオニトリル化合物と前記式(2)で表される酸塩化物とを反応させる際に塩基を用いずに副生する塩化水素を系内から除去しながら反応させることを特徴とする請求項1記載のE-3-アシロキシアクリロニトリル化合物の立体選択的製造方法。

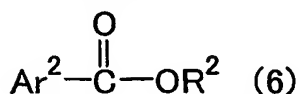
3. 前記式(1)で表される3-オキソプロピオニトリル化合物と前記式(2)で表される酸塩化物とを反応させる際に塩基として有機塩基を使用することを特徴とする請求項1記載のE-3-アシロキシアクリロニトリル化合物の立体選択的製造方法。

4. 前記式(1)で表される3-オキソプロピオニトリル化合物と前記式(2)で表される酸塩化物とを反応させる際に塩基としてアルカリ金属の無機塩基またはアルカリ土類金属の無機塩基を使用することを特徴とする請求項1記載のZ-3-アシロキシアクリロニトリル化合物の立体選択的製造方法。

5. 式(5)



(式中、 $\text{Ar}^1$ は前記と同様の意味を表す。)で表されるアセトニトリル化合物と式(6)



(式中、 $\text{Ar}^2$ は前記と同様の意味を表し、 $\text{R}^2$ は置換されていてもよいアルキル基を表す。)で表される芳香族エステル化合物とを、アルカリ金属アルコキシドを使用して脂肪族炭化水素溶媒中、副生するアルコールを共沸留去して分液槽で分離しながら反応させることを特徴として製造される前記式(1)(式中、 $\text{Ar}^1$ 、 $\text{Ar}^2$ はそれぞれ前記と同様を

表す。)で表される 3-オキソプロピオニトリル化合物を用いる請求項 1、2、3 または 4 記載の製造方法。

6. 前記式 (5) で表されるアセトニトリル化合物と前記式 (6) で表される芳香族エステル化合物とを、アルカリ金属アルコキシドを使用して脂肪族炭化水素溶媒中、極性溶媒の存在下で副生するアルコールを共沸留去して分液槽で分離しながら反応させることを特徴として製造される前記式 (1) (式中、 $\text{Ar}^1$ 、 $\text{Ar}^2$  はそれぞれ前記と同様を表す。)で表される 3-オキソプロピオニトリル化合物を用いる請求項 1、2、3 または 4 記載の製造方法。

7. 前記式 (5) で表されるアセトニトリル化合物と前記式 (6) で表される芳香族エステル化合物とを、アルカリ金属アルコキシドを使用して脂肪族炭化水素溶媒中、副生するアルコールを共沸留去して分液槽で分離しながら反応させることを特徴とする前記式 (1) で表される 3-オキソプロピオニトリル化合物の製造方法。

8. 前記式 (5) で表されるアセトニトリル化合物と前記式 (6) で表される芳香族エステル化合物とを、アルカリ金属アルコキシドを使用して脂肪族炭化水素溶媒中、極性溶媒の存在下で副生するアルコールを共沸留去して分液槽で分離しながら反応させることを特徴とする前記式 (1) で表される 3-オキソプロピオニトリル化合物の製造方法。

9. 前記アルカリ金属アルコキシドがナトリウムメトキシドあるいはそのメタノール溶液である請求項 5、6、7 または 8 記載の 3-オキソプロピオニトリル化合物の製造方法。

10. 前記脂肪族炭化水素溶媒がヘプタンである請求項 5、6、7 または 8 記載の 3-オキソプロピオニトリル化合物の製造方法。

11. 前記極性溶媒がジエチレングリコールモノエチルエーテルとジエチレングリコールジメチルエーテルとの混合溶媒または 5-エチル

— 2 — ピコリンである請求項 6 または 8 記載の製造方法。

12. 前記式 (3) で表される E-3-アシロキシアクリロニトリル化合物またはそれと前記式 (4) で表される Z-3-アシロキシアクリロニトリル化合物との混合物をアミンやピリジン等の有機塩基で異性化することを特徴とする Z-3-アシロキシアクリロニトリル化合物の製造方法。

13.  $Ar^1$  が置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいチアゾリル基、置換されていてもよいピラゾリル基または置換されていてもよいトリアゾリル基である請求項 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 記載の製造方法。

14.  $Ar^2$  が置換されていてもよいピラゾリル基または置換されていてもよいチアゾリル基である請求項 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 または 13 記載の製造方法。

15.  $Ar^1$  が 4-tert (ターシャリー) ブチルフェニル基であり、 $Ar^2$  が 1, 3, 4-トリメチル-5-ピラゾリル基または 3-クロロ-1, 4-ジメチル-5-ピラゾリル基である請求項 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 記載の製造方法。

16.  $Ar^1$  が 2-フェニル-5-エチル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イルであり、 $Ar^2$  が 1, 3, 4-トリメチル-5-ピラゾリル基または 3-クロロ-1, 4-ジメチル-5-ピラゾリル基である請求項 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 記載の製造方法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004345

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D231/12, 403/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl<sup>7</sup> C07D231/12, 403/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
STN/CAS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	JP 2000-290279 A (Nissan Chemical Industries, Ltd.), 17 October, 2000 (17.10.00), (Family: none)	1-4, 13-16 5-11 12
Y	WO 97/40009 A1 (Nissan Chemical Industries, Ltd.), 30 October, 1997 (30.10.97), & US 6063734 A & ZA 9703563 A & EP 1360901 A1 & JP 2003-342262 A2 & US 6462049 B1 & US 2003/216394 A1	5-11
X Y A	WO 98/42683 A1 (Nissan Chemical Industries, Ltd.), 01 October, 1998 (01.10.98), & AU 9864204 A	1-4, 13-16 5-11 12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

### \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
18 May, 2004 (18.05.04)

Date of mailing of the international search report  
08 June, 2004 (08.06.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/004345

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Claim 1 discloses an invention relating to a process for producing a compound represented by the general formula (3) or the general formula (4);

Claim 7 discloses an invention relating to a process for producing a compound represented by the general formula (1), which is a starting material for use in the process of claim 1; and

Claim 12 discloses an invention relating to a method of isomerizing a compound represented by the general formula (3) into a compound represented by the general formula (4).

These three inventions cannot be considered to have any "special technical matter" common to these.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2004/004345

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl<sup>7</sup> C07D231/12, 403/06

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl<sup>7</sup> C07D231/12, 403/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
STN/CAS

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y A Y	JP 2000-290279 A (日産化学工業株式会社) 2000. 10. 17 (ファミリーなし)  WO 97/40009 A1 (日産化学工業株式会社) 1997. 10. 30 & US 6063734 A & ZA 9703563 A & EP 1360901 A1 & JP 2003-342262 A2 & US 6462049 B1 & US 2003/216394 A1	1-4, 13-16 5-11 12 5-11
X Y A	WO 98/42683 A1 (日産化学工業株式会社) 1998. 10. 01 & AU 9864204 A	1-4, 13-16 5-11 12

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日  
18. 05. 2004

国際調査報告の発送日  
08. 6. 2004

国際調査機関の名称及びあて先  
日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)  
守安 智

4 P 8519

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求項1には、一般式(3)あるいは一般式(4)の化合物の製造方法に係る発明が、  
請求項7には、請求項1に記載の行程の出発物質である、一般式(1)の化合物の製造方法に係る発明が、  
請求項12には、一般式(3)の化合物を一般式(4)の化合物に異性化する方法に係る発明が、  
記載されている。  
以上の三発明に共通する「特別な技術的事項」が存するものとは認めることができない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。